

## Válasz

### **Dr. Simonyi Miklós a MTA kémiai tudományok doktora opponensi véleményére**

Köszönöm Opponensemnek az értekezés alapos áttanulmányozását és megjegyzéseit. Örömmre szolgál a munkák megtervezésével és kivitelezésével kapcsolatos méltatása Opponensem megjegyzéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni.

1. Jóllehet a talidomid figyelemfelhívó példája lehetne annak is, hogy vigyázat, az élő szervezetben enantiomertiszta hatóanyag szenvedhet olyan átalakulást, amely toxikus hatással rendelkező vegyület kialakulásához vezet, mégis, a talidomidot az irodalomban leggyakrabban a nem kívánt hatást hordozó enantiomer klasszikus példajaként emlegetik. A történet dióhéjban, az 50-es évek végén, Contergan botrányként elhíresedett születésekkel kezdődött. A tragikus eseménysorozatot az 1956-ban, talidomid hatóanyagú gyógyszer bevezetése indította el. A racém formában, enyhe nyugtatóként, altatóként rendelt talidomodot, enyhe hatása révén kifejezetten terhes nők részére ajánlották. Az elkövetkezendő pár évben egyre több csonka végtagokkal születő bébi jött világra és egyértelmű összefüggést állapítottak meg a talidomid szedése és a magzatfejlődési rendellenességek között. A csonka végtagokkal napvilágra jött újszülötteket Contergan bábiknek nevezték el. A gyógyszert 1961-ben kivonták a forgalomból, addigra azonban már tíz- és hússzezer közötti, különböző végtag deformitásokkal születő bébi jött világra. Még ma is élnek szerte a világon az akkori események áldozatai közül.

Később, sor került a talidomid enantiomerek elválasztására és külön-külön történő hatástani vizsgálatára. Patkányon végzett állatkísérletek igazolták, hogy az (+)-*R*-enantiomer a nyugtató hatással bíró enantiomer, míg az (-)-*S* enantiomer a teratogén hatást kifejtő antipód. Míg patkányban, egérben nem, tyúkban, nyúlban és zebrahalban, majd később emberben kimutatták a racemizáció jelenségét (T. Eriksson; S. Björkman; B. Roth; Å. Fyge; P. Höglund, *Chirality* **1995**, 7, 44-52; T. Eriksson; S. Björkman; B. Roth; Å. Fyge; P. Höglund, *Chirality* **1998**, 10, 223-228; S.K. Teo; W.A. Colburn; W.G. Tracewell; K.A. Kook; D.I. Stirling; M.S. Jaworsky; M.A. Scheffler; S.D. Thomas; O.L. Laskin, *Clin Pharmacokinet.* **2004**, 43, 311-327; M. Melchert, A List, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, 39, 1489-1499; I. Ali; V.K. Gupta; H.Y. Aboul-Enein; P. Singh; B. Sharma, **2007**, 19, 453-463), azaz hiába adagolták kizárólag a nyugtató hatású *R*-enantiomert, a szervezetben pár óra leforgása alatt

jelentős mennyiségben jelent meg a teratogén hatást hordozó *S*-enantiomer. A teratogén hatás felderítésének vizsgálata során megállapították, hogy az *S*-enantiomer beépül a DNS láncba, ez által gátolja a Cereblon protein reprodukcióját, ami a végtagok fejlődéséért felelős (T. Eriksson; S. Bjorkman; P. Hoglund, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2001**, 57, 365-376; T. Ito; H. Ando; T. Suzuki; T. Ogura; K. Hotta; Y. Imamura; Y. Yamaguchi; H. Handa; *Science* **2010**, 327, 1345-1350).

Következésképpen nem meglepő, hogy a modern gyógyszerkutatásban rendkívül fontos egy hatásos enantiomertiszta vegyületnek az emberi szervezetben lejátszódható racemizációs lehetőségeinek a vizsgálata is.

A történet egészéhez hozzátartozik, hogy a talidomid, szigorú orvosi kontroll mellett jelenleg több országban is újra forgalomban van a rettegett lepra, valamint egyes rákos megbetegedések kezelésére. Érdekesség, hogy jóllehet annak idején nem, 2006-ban azonban a FDA (Food and Drug Administration) az USA-ban is jóváhagyta a szer bevezetését. A szigorú kontroll mellett forgalmazott talidomidot, dexametazon szteroiddal együtt nagy hatékonysággal alkalmazzák myeloma kezelésére (Niels W.C.J. van de Donk *et al.*, *Cancer Treatment Reviews* **2011**, 37, 266-283). Hatásmechanizmusai érdekesség, hogy a Contergan bábik születéséért felelős, teratogén hatással rendelkező *S*-talidomid enantiomer a jelen, célirányos kezelések (lepra, daganatos megbetegedések) területén a hatásos enantiomer szerepét tölti be.

Szomorú kiegészítés, hogy a helyenként kevésbé szigorú orvosi felügyelet melletti talidomid szedése miatt, így Brazíliában például, még mindig születnek végtagdeformált bábik (<http://abvtenglish.wordpress.com/thalidomide-victims/>).

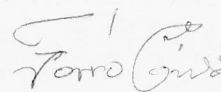
2. A tézisek 3. oldalán az enantiomerfeleslegek számítására adott 1. és 2. képletekben szereplő  $A_1$ - $A_4$  enantiomer csúcsokhoz nem történt konkrét szubsztrát, *ill.* termék hozzárendelés, azonban kétségtelen, hogy az értekezésbeli hozzárendeléshez képest a képletek felcserélődtek.

3. Köszönöm Opponensemnek az enzim aktív centrumának helyére utaló általam használt "alagút" kifejezés "üreg"-re történő cseréjére tett javaslatát. A szakirodalomban használt alagút kifejezés az angol "tunnel" (C. Binda; A. Coda; R. Angelini; R. Federico; P. Ascenzi; A. Mattevi, *Structure*, **1999**, 7, 265-276) tükörfordításaként kerülhetett hozzám.

4. Opponensemnek a 24. ábrán szereplő vegyületek hibás számozásával kapcsolatos észrevételét köszönöm, gyors korrekcióval tudok csak válaszolni rá: az **5, 14 és 20** vegyületek helyes számozása: **2, 13 és 18**.

Még egyszer köszönöm Opponensemnek az értekezés alapos áttanulmányozását, sokoldalú bírálatát, dicsérő szavait.

Szeged, 2011. május 20.



(Forró Enikő)